

⑤1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 101/74

C 07 c, 119/00

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.:

12 q, 34

12 o, 22

304, 2/36

⑩

⑪

Offenlegungsschrift 2031 227

⑫

Aktenzeichen: P 20 31 227.0

⑬

Anmeldetag: 24. Juni 1970

⑭

Offenlegungstag: 7. Januar 1971

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum:

25. Juni 1969

20. April 1970

⑰

Land:

V. St. v. Amerika

⑱

Aktenzeichen:

836623

30322

⑤4

Bezeichnung:

Neue substituierte Salicylsäuren und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑥1

Zusatz zu:

—

⑥2

Ausscheidung aus:

—

⑦1

Anmelder:

Merck & Co., Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Vertreter:

Abitz, Dr.-Ing. W.; Morf, Dr. D. F.;
Brauns, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. H.-A.; Patentanwälte,
8000 München

⑦2

Als Erfinder benannt:

Shen, Tsung-Ying; Walford, Gordon Lyn; Witzel, Bruce Edward;
Westfield; Jones, Howard, Matawan; N. J. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2031 227

DR.-ING. WALTER ABITZ
DR. DIETER F. MORF
DR. HANS-A. BRAUNS
Patentanwälte

München,

Postanschrift / Postal Address
8 München 86, Postfach 860109

Plenzenauerstraße 28

Telefon 483225 und 486415

Telegramme: Chemindus München

2031227

24. Juni 1970
13 845

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, V.St.A.

Neue substituierte Salicylsäuren und Verfahren
zu ihrer Herstellung

Die Entwicklung von entzündungshemmenden Verbindungen hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten sehr viele neue Heilmittel hervorgebracht, von denen die meisten Steroide aus der Reihe der 11-oxygenierten Prägnane waren. Diese Verbindungen weisen, obwohl sie sehr wirksam sind, den Nachteil auf, dass sie viele Nebenwirkungen verursachen. Auf dem Markt besteht ein Bedürfnis nach in gleicher Weise wirksamen Verbindungen mit viel einfacherer Struktur, die geringere Nebenwirkung zeigen.

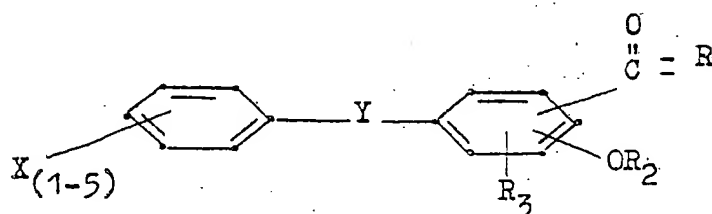
Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen neue, substituierte Salicylsäure-Verbindungen und Verfahren zur Herstellung derselben. Auch betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Mittel, welche die genannten Salicylsäure-Verbindungen als wirksamen Bestandteil enthalten, sowie Verfahren zum Behandeln von Entzündungen durch Verabreichung dieser besonderen Mittel an Patienten. Einige die-

13 845

24. Juni 1970

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der Formel



in der bedeuten:

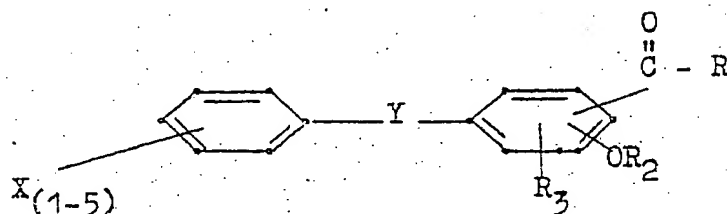
- R Hydroxy, Amino, Niedrigalkoxy, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Diniedrigalkylaminoniedrigalkylamino, Diniedrigalkylaminoniedrigalkoxy, Hydroxyniedrigalkoxy, Polyhydroxyniedrigalkoxy, Niedrigalkoxyniedrigalkoxy, Phenylniedrigalkoxy, Phenoxy, substituiertes Phenoxy, Niedrigalkanoylaminoniedrigalkoxy, Hydrazino, Phenylamino, Morpholino, N-Piperidino, Pyrrolidino oder Hydroxyniedrigalkylamino;
- R₂ Wasserstoff, Acyl, Niedrigalkyl oder Alkoxycarbonyl;
- R₃ Wasserstoff, Halogen, Halogenniedrigalkyl, Niedrigalkyl, Cycloniedrigalkyl oder Alkoxy;
- X Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Acyloxy, Halogen, Halogenniedrigalkyl, Nitro, Amino, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Acylamino, Mercapto, Niedrigalkylmercapto, Niedrigalkylsulfinyl, Niedrigalkylsulfonyl, Sulfonamido, Sulfinylamido, Aminoniedrigalkyl, Niedrigalkylaminoniedrigalkyl, Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Alkoxyniedrigalkyl, Mercaptoniedrigalkyl, Niedrigalkylmercaptoniedrigalkyl, Cyano, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamoyl, Aryl, Alkyl, Aryloxy oder Alalkoxy;
- Y Methylenimino (-CH₂NH-), Iminomethylen (-NHCH₂-),

13 845

Methylidennitrilo ($-\text{CH}=\text{N}-$), Nitrilomethyliden
 $(-\text{N}=\text{CH}-)$, Carbonylimino ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{NH}-$) oder Iminocarbonyl
 $(-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-)$,

mit der Massgabe, dass die OR_2 -Gruppe stets ortho zu der
 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{R}$ -Gruppe steht.

2. Verbindungen der Formel



in der bedeuten:

R Hydroxy oder Amino;

 R_2 Wasserstoff oder Niedrigalkyl; R_3 Wasserstoff, Niedrigalkyl oder Halogen;

X Wasserstoff, Niedrigalkoxy, Halogen, Halogenniedrigalkyl oder Diniedrigalkylamino; und

Y Methyleneimino ($-\text{CH}_2\text{NH}-$), Iminomethylen ($-\text{NHCH}_2-$),Methylidennitrilo ($-\text{CH}=\text{N}-$), Nitrilomethyliden ($-\text{N}=\text{CH}-$),Carbonylimino ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{NH}-$) oder Iminocarbonyl ($-\text{NH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$);

mit der Massgabe, dass die OR_2 -Gruppe stets ortho zu der
 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{R}$ -Gruppe steht.

3. 4-(p-Fluorbenzylidenamino)-salicylsäure.

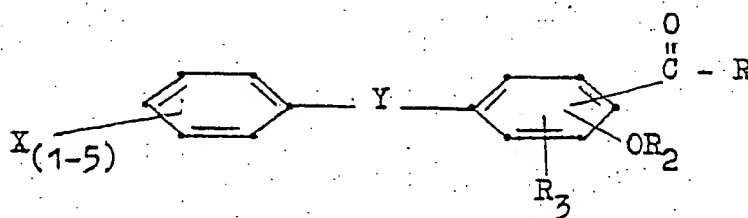
4. 5-(p-Fluorbenzylamino)-salicylsäure. -

13 845

5. 5-(p-Fluorbenzamido)-salicylsäure.
6. 4-(p-Fluoranilinomethyl)-salicylsäure.
7. 5-(p-Fluorphenyliminomethyl)-salicylsäure.
8. Verfahren zum Herstellen von Benzylidenamino-salicylsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass man Aminosalicylsäure mit einem substituierten Benzaldehyd umsetzt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die genannten Benzylidenamino-salicylsäuren zu Benzylaminosalicylsäuren reduziert.
10. Verfahren zum Herstellen von Anilinomethylsalicylsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Halogenmethylsalicylsäure mit einem substituierten Anilin umsetzt.
11. Verfahren zum Herstellen von Benzamidosalicylsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - (a) ein Nitroanisol zu einem Aminoanisol reduziert;
 - (b) das genannte Aminoanisol mit einem Benzoylhalogenid zu einem Benzamidoanisol umsetzt;
 - (c) das genannte Benzamidoanisol zu einem Benzamidophenol demethyliert; und
 - (d) das genannte Benzamidophenol zu einer Benzamidosalicylsäure carboxyliert.
12. Verfahren zum Herstellen von Phenyliminomethylsalicylsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass man Formylsalicylsäure mit einem substituierten Anilin umsetzt.
13. Pharmazeutisches Mittel, bestehend aus mindestens einem

13 845

Mitglied, ausgewählt aus den Verbindungen der Formel



in der bedeuten:

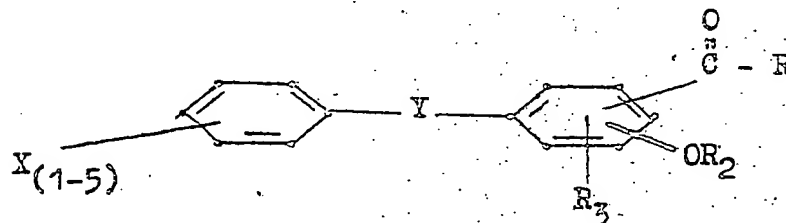
- R Hydroxy, Amino, Niedrigalkoxy, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Diniedrigalkylaminoniedrigalkylamino, Diniedrigalkylaminoniedrigalkoxy, Hydroxyniedrigalkoxy, Polyhydroxyniedrigalkoxy, Niedrigalkoxyniedrigalkoxy, Phenylniedrigalkoxy, Phenoxy, substituiertes Phenoxy, Niedrigalkanoylamino, niedrigalkoxy, Phenylamino, Hydrazino, Morpholino, N-Piperidino, Pyrrolidino oder Hydroxyniedrigalkylamino;
- R₂ Wasserstoff, Acyl, Niedrigalkyl oder Alkoxy-carbonyl;
- R₃ Wasserstoff, Halogen, Halogenniedrigalkyl, Niedrigalkyl, Cycloniedrigalkyl oder Alkoxy;
- X Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Acyloxy, Halogen, Halogenniedrigalkyl, Nitro, Amino, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Acylamino, Mercapto, Niedrigalkylmercapto, Niedrigalkylsulfinyl, Niedrigalkylsulfonyl, Sulfonamido, Sulfinylamido, Aminoniedrigalkyl, Niedrigalkylaminoniedrigalkyl, Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Alkoxyniedrigalkyl, Mercaptoniedrigalkyl, Niedrigalkylmercaptoniedrigalkyl, Cyano, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamoyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxy oder Aralkoxy;

13 845

Y Methylenimino ($-\text{CH}_2\text{NH}-$), Iminomethylen, ($-\text{NHCH}_2-$),
 Methyлідennitrilo ($-\text{CH}=\text{N}-$), Nitrilomethyліден
 ($-\text{N}=\text{CH}-$), Carbonylimino ($-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-$) oder Iminocarbonyl
 ($-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-$).

mit der Massgabe, dass die OR_2 -Gruppe stets ortho zu
 der $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}$ -Gruppe steht, als aktivem Bestandteil und
 einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

14. Pharmazeutisches Mittel, bestehend aus mindestens einem
 Mitglied, ausgewählt aus den Verbindungen der Formel



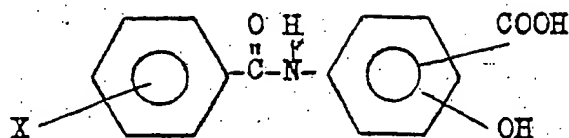
in der bedeuten:

- R Hydroxy oder Amino;
 R_2 Wasserstoff oder Niedrigalkyl;
 R_3 Wasserstoff, Niedrigalkyl oder Halogen;
 X Wasserstoff, Niedrigalkoxy, Halogen, Halogenniedrigalkyl oder Diniedrigalkylamino; und
 Y Methylenimino, Iminomethylen, Methyлідennitrilo, Nitrilomethyліден, Carbonylimino oder Iminocarbonyl.

mit der Massgabe, dass die OR_2 -Gruppe stets ortho zu
 der $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}$ -Gruppe steht, als aktivem Bestandteil und einem
 pharmazeutischen annehmbaren Träger.

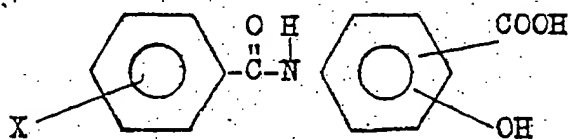
13 845

15. Verbindungen der Formel

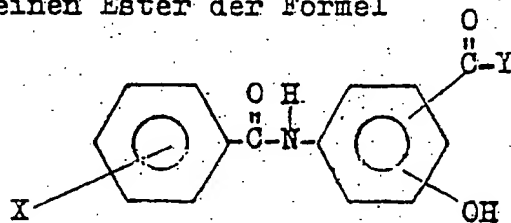


in der X Halogen bedeutet, mit der Massgabe, dass die Hydroxygruppe stets ortho zu der Carboxygruppe steht.

16. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel



in der X Halogen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Ester der Formel



in der X Halogen und Y Niedrigalkoxy bedeuten, hydrolysiert.
